

Aus den Forschungslaboratorien
der CIBA Aktiengesellschaft Basel, Pharmazeutische Abteilung

**Die Abhängigkeit der Wasser- und Salzausscheidung vom
Alter des Versuchstieres und mit diesem in Zusammenhang
stehenden endokrinen Verhältnissen**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät
der Universität Basel

vorgelegt von
JOST LIMMACHER
von Luzern

Druck von A. Apel, Basel 1958



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus den Forschungslaboratorien
der CIBA Aktiengesellschaft Basel, Pharmazeutische Abteilung

**Die Abhängigkeit der Wasser- und Salzausscheidung vom
Alter des Versuchstieres und mit diesem in Zusammenhang
stehenden endokrinen Verhältnissen**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät
der Universität Basel

vorgelegt von
JOST LIMMACHER
von Luzern



Druck von A. Apel, Basel 1958

Die Arbeit wurde ausgeführt auf Anregung und unter Leitung von
Herrn Professor Dr. med., Dr. phil. h.c. *Rolf Meier*.

Für die Förderung und Unterstützung bei der Ausführung der
vorliegenden Arbeit möchte ich Herrn Professor Dr. Rolf Meier und
Herrn Dr. P. A. Desaulles meinen besten Dank aussprechen.

Von der Medizinischen Fakultät der Universität Basel
genehmigt auf Antrag von Herrn Professor Dr. R. Meier

Tag der Promotion: 30. Juni 1958

Einleitung

Es ist seit langem bekannt, dass der Wasser- und Salzstoffwechsel von verschiedenartigen Einflüssen abhängig ist. Dies hat sich besonders bei Salz/Wasserstoffwechseluntersuchungen bei Krankheiten der Nieren und des Kreislaufes ergeben. Gelegentlich solcher Untersuchungen wurde weiterhin gefunden, dass auch in Zuständen, die mehr in den physiologischen Bereich gehören, bereits Abweichungen des Salz/Wasserstoffwechsels vorkommen können. Eine Reihe von Beobachtungen zeigt, dass z.B. Veränderungen des Salz/Wasserstoffwechsels in Abhängigkeit vom Körpergewicht bestehen. So werden z.B. in gewissen Fällen von Fett- und Magersucht, die nicht unbedingt von krankhaftem Charakter sein müssen, deutliche Störungen des Salz/Wasserstoffwechsels gefunden (1).

Ferner zeigt die Ausscheidung des Wassers und der Mineralien in Abhängigkeit vom Alter deutliche Unterschiede. Besonders *McCance* (2, 3) hat ausgedehnte Untersuchungen über die Frage der Wasserausscheidungsfunktion beim Menschen durchgeführt und zeigt, dass in den ersten Lebensmonaten ganz ungewöhnlich verschiedenartige Verhältnisse vorliegen. Diese Befunde, die z.T. im Tierversuch nachgeahmt werden konnten (4), sprechen dafür, dass mit dem Alter Änderungen des Salz/Wasserstoffwechsels auftreten.

Eine weitere Gruppe von Beobachtungen, die zum Teil auf menschliche Befunde zurückgehen, beschreibt, dass besonders abhängig von der Sexualfunktion zyklische Störungen des Salz/Wasserstoffwechsels auftreten (5, 6). Von *Zuckerman* u.a. (7, 8, 9, 10) wurden derartige Befunde auch an Tieren erhoben, die zeigen, dass sowohl an der Ratte wie am Affen eine sexualbedingte und sexualhormonabhängige Beeinflussung des Salz/Wasserstoffwechsels vorhanden ist.

Schon diese Befunde zeigten, dass endokrine Faktoren in der Regulation des Salz/Wasserstoffwechsels eine erhebliche Bedeutung

haben müssen. Eine besondere Erweiterung haben diese Befunde dadurch erfahren, dass bei einer grossen Reihe von Störungen der Nebenniere und der Wirkung der Nebennierenrindenhormone Änderungen des Salz/Wasserstoffwechsels festgestellt wurden. Schon bei der klinischen Beobachtung des Morbus Addison war die Austrocknung, die erhöhte Blutkonzentration, der hohe Kochsalzbedarf und die anormale Regulation von Salz/Wasserbelastung aufgefallen. Eingehende Untersuchungen der Beziehung der Nebennierenrindenhormone u.a. durch *Thorn* (11, 12, 13, 14) haben einen detaillierten Einblick in diese Verhältnisse gegeben. Heute kann mit Sicherheit gesagt werden, dass es eine Reihe von Nebennierenrindenhormonen gibt, die wohl differenzierte und unterschiedliche Wirkungen auf die Salz/Wasserausscheidung besitzen.

Je nach der Ausgangslage können Rindenhormone die Wasserausscheidung hemmen oder fördern, und unter bestimmten Versuchsbedingungen führen alle Rindenhormone zu einer Anregung der Diurese. Diese ist am stärksten unter Cortison und Cortisol, tritt jedoch auch unter Cortexon oder Aldosteron auf (15). So wird bei intakten Ratten die Flüssigkeitsausscheidung nach Wasserbelastung durch Cortexon oder Rindenextrakt gefördert und das Auftreten einer Wasservergiftung nach wiederholter Wasserbelastung verzögert. An intakten Hunden führen Cortexon, Cortison und ACTH zu einer Zunahme des Glomerulumfiltrates und des renal plasma flow, die eine Steigerung des Wasserumsatzes zur Folge haben (16). An der adrenopriven Ratte beeinflusst Aldosteron die Flüssigkeitsausscheidung praktisch nicht, während sie unter Cortexon deutlich vermindert ist (17). Corticosteron, Cortison oder Cortisol führen dagegen zu einer Zunahme der Urinmengen (18).

Alle biologisch aktiven Rindenhormone mit Pregnanstruktur schränken unter bestimmten Bedingungen die Natriumausscheidung ein, ihre Wirkungsintensität jedoch ist verschieden. Aldosteron ist bei weitem das wirksamste Rindenhormon in bezug auf die Hemmung der Natriumausscheidung (17, 19, 20, 21, 22).

Die natriumretinierende Wirkung von Aldosteron lässt sich am Menschen auch ohne eine vorliegende Rindeninsuffizienz nachweisen, während kein deutlicher Einfluss auf die Kaliumausscheidung nachzuweisen ist. Neben Aldosteron und Cortexon hat Corticosteron eine verhältnismässig gute natriumretinierende Eigenschaft.

Im Zustand der Nebenniereninsuffizienz ist die Konzentration von

Kalium im Plasma und in der extrazellulären Flüssigkeit erhöht, ebenso meist in den Zellen. Das nebennierenlose Tier weist eine stark erhöhte Empfindlichkeit gegenüber der Kaliumbelastung auf, jedoch vermag 1% Natriumlösung die Toxizität von Kalium zu vermindern. Die Rindenhormone fördern die Kaliumausscheidung im Urin und führen meist zur Abnahme des Kaliums im Plasma. Tierversuche mit natriumfreier Diät und auch Beobachtungen an Patienten ergeben jedoch, dass weder Cortexon noch Cortison oder ACTH unter diesen Bedingungen die Kaliumausscheidung steigern (23). Die Eliminierung von Kalium unter der Einwirkung von Cortexon ist somit als eine Folge der Natriumretention aufzufassen und nicht als eine primäre Wirkung, wobei Kalium als Chlorid ausgeschieden wird, so dass es zur hypochlorämischen Alkalose kommen kann. Auch Cortison fördert die Kaliumausscheidung durch Natriumretention, führt aber ausserdem wegen seiner zellzerstörenden Wirkung zu Kaliumverlust. Bei länger dauernder Anwendung finden sich somit auch unter Cortison und Cortisol sehr niedrige Kaliumkonzentrationen im Plasma, jedoch entwickelt sich wegen der geringen Natriumretention nicht das Bild der hypochlorämischen Alkalose oder des Kaliummangels wie bei Cortexon.

Weiterhin ist bekannt, dass andere Hormone, z.B. das Thyroxin und das Insulin unter gewissen Bedingungen ausgesprochene Wirkungen auf den Salz/Wasserstoffwechsel besitzen.

Neben dieser Gruppe ist auch eine Reihe von Stoffen der Hypophyse für derartige Einflüsse von Interesse. Einzelne, wie z.B. das antidiuretische Prinzip und vielleicht das Vasopressin, wirken direkt auf gewisse Organe, wahrscheinlich die Nieren, und beeinflussen auf diese Weise den Salz/Wasserstoffwechsel (24, 25).

E. B. Verney (26, 27) hat beobachtet, dass die Nebennierenrindenhormone nicht immer nur einen wasserkonservierenden Einfluss haben, sondern bisweilen auch diuretisch wirken können. Solche Effekte wurden bei adrenopriven Tieren beobachtet. Diese merkwürdige Erscheinung wurde als Antagonismus zwischen den Nebennierenrindenhormonen und dem adiuretischen Hormon der Hypophyse gedeutet, was jedoch noch nicht endgültig bewiesen werden konnte.

Ebenso können aber verständlicherweise die glandotropen Hormone der Hypophyse, wahrscheinlich im wesentlichen über die sekundären endokrinen Drüsen, verschiedenartige Wirkungen auf den Salz/Wasserstoffwechsel ausüben.

Im Zusammenhang mit der Bedeutung des Alters für diese Phänomene sind kürzlich Arbeiten von *Herken* (28, 29) veröffentlicht worden, die beschreiben, dass bei der Ratte mit einer neuartigen Belastungsmethode ausgesprochene Unterschiede mit der Wechselwirkung von Salz/Wasser und Nebennieren gefunden werden können. Diese Befunde von *Herken* beruhen auf folgender Untersuchung: Er verwendete drei Altersgruppen normaler weisser Ratten im Gewichte von 220, 275 und 337 g. Sie wurden mit einer physiologischen Salzlösung belastet (2 ml/h), Zufuhr während 24 Std. durch eine Schlundsonde. Die Tiere wurden in Plexiglaskäfigen gehalten, was eine getrennte Gewinnung von Urin und Faeces ermöglichte. Die Eliminationsfähigkeit von Wasser und NaCl lässt mit zunehmendem Alter nach. Die leichtesten Tiere scheiden die zugeführte NaCl- und H₂O-Menge quantitativ aus, während die ältesten Ratten unter gleichen Bedingungen starke Oedeme an Kopf und Pfoten aufweisen. Die Analysen ergaben, dass bei der Oedementstehung immer zuerst eine Natrium- und erst sekundär eine H₂O-Retention erfolgt. Die starke Retention von Natrium liess vermuten, dass Nebennierenrindensteroiden an der Ursache der Oedeme beteiligt sind. Werden bei jungen Tieren, die Wasser und NaCl quantitativ eliminierten, die Nebennieren entfernt, reagieren sie auf diesen Eingriff mit Oedembildung. Dieses Ergebnis wurde mit der gesteigerten Empfindlichkeit nach Epinephrektomie dem adiuretischen Hormon gegenüber zu erklären versucht. Werden den alten Tieren die Nebennieren entfernt, verlieren diese auffallenderweise die Fähigkeit zur Natrium- und Wasserretention. Desoxycorticosteron, 9 α -Fluorohydrocortison machen die H₂O- und Natriumretention nur bei Tieren vom Adiuretintyp rückgängig und wirken unter diesen Bedingungen diuretisch. Diese Hormone vermögen jedoch die Oedeme vom Nebennierenrindensteroid-Typ nicht zu beeinflussen. Die Natrium- und Wasser-retinierende Wirkung von Desoxycorticosteron und 9 α -Fluorohydrocortison ist bei vollständigem Ausfall der neurohypophysären Gegenregulation am deutlichsten. Prednison und Prednisolon bewirken keine Natriumretention. Aus diesen Befunden geht hervor, dass alters- bzw. gewichtsabhängige Einflüsse auf den Wasserhaushalt bestehen, die durch endokrine Faktoren mitbestimmt werden. In dieser Richtung weisen weitere indirekte Befunde, so z.B. Untersuchungen von *Pincus* (30), der gezeigt hat, dass abhängig vom Alter die Steroidhormonausscheidung ein ganz bestimmtes „pattern“ aufweist.

Dass die Sexualfunktion vom Alter abhängig ist, braucht nicht betont zu werden.

Die von *Herken* zur Analyse derartiger Zusammenhänge angewandte Untersuchungsart stellt naturgemäss eine aussergewöhnlich schwere Belastungsform dar. Es scheint deshalb richtig, Versuche durchzuführen, die die Abhängigkeit der Regulierung des Salz/Wasserstoffwechsels von verschiedenen endokrinen Verhältnissen bei mehreren Altersstufen festzustellen geeignet sind unter Einhaltung physiologischer Bedingungen. Als besonders zweckmässig muss hierfür die Verwendung von Tieren einerseits beiderlei Geschlechts, andererseits bei Anwesenheit und Abwesenheit der Nebennieren angesehen werden. Zur Beurteilung der physiologischen Regulation des Salz/Wasserstoffwechsels ist vor allem eine Methode geeignet, die eine Ausscheidungsperiode bei konstanter Kost oder bei konstantem Nahrungsentzug auswertet oder Belastungen mit H_2O , $NaCl$, die im Rahmen der physiologischen Ausscheidungsgrösse liegen, verwendet. Diese Gründe führten dazu, die in der folgenden Methodik eingehend beschriebene Versuchsanordnung einzuhalten.

Methode

Für die vorliegende Arbeit wurden weisse Ratten gleicher Provenienz verwendet. Es handelt sich um männliche und weibliche Tiere von etwa 50, 150 und 300 g Körpergewicht. Sie werden in Stahlgitterkäfigen in Räumen mit konstanter Luftfeuchtigkeit (75 %) und Temperatur (27°C) gehalten.

Die Tiere werden 48 Std. vor der Epinephrektomie in Einzelkäfigen gehalten und mit Presskuchen in beliebiger Menge ernährt.

Der Natriumgehalt des Futters wird vom Fabrikanten* mit 0,3 % angegeben

Die Durchführung der Versuche erfolgt in folgender Weise:

1. Versuchstag: Um 8.30 Uhr wird die bilaterale Epinephrektomie ausgeführt durch eine von der Mittellinie des Rückens ausgehende Inzision. Die Operation wird in Äthernarkose ausgeführt. Nach der Operation wird den Tieren eine 5 %ige Glukose-lösung in beliebiger Menge als Getränk verabreicht.

* Nafag Nähr- und Futtermittel AG, Gossau/St. Gallen.

2. Versuchstag: Nach 18 ½ Versuchsstunden. Um 3 Uhr wird den Tieren das Futter entzogen, die Glukoselösung wird weiter verabreicht.
23. Versuchsstunde. 7.30 Uhr werden die Tiere p. o. mittels einer metallenen Schlundsonde und Rekordspritze gruppenweise je nach Versuchsanordnung belastet, entweder mit H₂O, mit NaCl 0,85 % oder 8,5 %, 20 cc/kg Tier, oder einfach scheinbelastet.
28. Versuchsstunde. 12.30 Uhr. Zur Abgrenzung der Urinausscheidung wird die Blase durch leichten Druck ausgepresst. Die Harnröhre wird dann mit einer vorbereiteten Schlinge aus chirurgischer Nähseide abgebunden.
30. Versuchsstunde. 14.30 Uhr. Die Tiere werden getötet. Unmittelbar nachher findet die Autopsie statt und die Harnblase mit dem zu untersuchenden Urin wird herauspräpariert.

Für alle Versuche wird diese Reihenfolge streng eingehalten um der täglichen Schwankung der Hormonausscheidung möglichst zu entgehen. Die gefüllte Harnblase wird vom Bindegewebe sorgfältig befreit. Die Harnröhre wird mit einer Gefässklemme verschlossen und distal der Klammer durchtrennt.

Einem 10 cc. Messzylinder wird ein Glastrichter aufgesetzt und als Filter ein Dentaltupfer eingelegt. In einer Rekordspritze werden 2 cc. aq. dest. aspiriert und damit Trichter und Tupfer durchgespült. Die durchgesickerte Wassermenge wird sorgfältig gemessen. Die präparierte Harnblase wird äusserlich mit aq. dest. abgespült und mit einem Tupfer getrocknet. Sie wird in den Trichter gelegt, die Gefässklemme geöffnet und durch leichten Druck mit der Pinzette entleert. Daraufhin wird die Blase mit einer Schere longitudinal geöffnet, auf der Wand des Glastrichters ausgebreitet und mit weiteren 2 cc. aq. bidest. gründlich abgespült. Um Fehlerquellen möglichst zu vermeiden, wurde selbst das verwendete Besteck mit einem Teil dieser 2 cc. aq. bidest. gründlich gespült. Nach vollständigem Durchsickern der Flüssigkeit durch den Trichter wird ihre Menge im Zylinder genau gemessen. Die Harnmenge des betreffenden Tieres lässt sich leicht errechnen (2 cc. aq. bidest. wurden zum Anfeuchten des Tupfers, zwei weitere zum Spülen der Blase und des Besteckes verwendet). Nach Subtraktion von 4 cc. von der gemessenen Flüssigkeitsmenge erhält man die Urinmenge der betreffenden Blase.

Der Inhalt des Messzylinders wird in einen 25 cc. Kolben geleert und dieser bis zur Markierungslinie mit bidest. Wasser gefüllt, nach-

dem das Wasser, das zur Ausspülung des Zylinders diente, ebenfalls zugefügt worden ist.

Die 25 cc. Flüssigkeitsgemisch werden dem chemischen Laboratorium zur Bestimmung des Natrium- und Kaliumgehaltes überwiesen. Diese Analyse wird mit einem Beckmann-Flammenphotometer ausgeführt. Man erhält den Wert für Kalium und Natrium in mg %. Die Na^+ - und K^+ -Werte werden in m/mol bzw. meq/l ausgerechnet und die Durchschnittswerte der einzelnen Tiergruppen ermittelt. Die durchschnittliche Schwankungsbreite der Versuche übersteigt im allgemeinen 15 bis 20% nicht. Jede Versuchsserie wurde mit mindestens 20 Tieren pro Gruppe durchgeführt.

Ergebnisse

Für die Darstellung werden die Versuche so zusammengestellt, dass die einer bestimmten Versuchsserie entsprechenden Gruppen zusammengefasst werden.

Bei der ersten Gruppe der Versuche handelt es sich um die Feststellung der Ausscheidung von Wasser, Natrium und Kalium und der Konzentration dieser Stoffe im Urin bei normalen und nebennierenlosen Tieren beiderlei Geschlechts ohne zusätzliche Belastung. Die Versuche am unbehandelten Tier dienen zwei Zwecken: Einerseits bilden sie die Grundlage für die Charakterisierung der Belastungsversuche bei den gleichen Tieren, die zu dem gleichen Zeitpunkt wie die Bestimmung der Ausscheidung bei diesen unbehandelten Tieren vorgenommen wird. Die Befunde können somit zeigen, ob die Belastungsversuche bei den verschiedenen Tierarten auf einer grundsätzlich verschiedenen Salz/Wasser-Gleichgewichtsbasis durchgeführt werden oder nicht. Andererseits dienen diese Versuche einem weiteren Zweck. Wie in der Methode auseinandergesetzt wurde, werden die Tiere so behandelt, dass man sie für 11 Std. hungern lässt; dieses geschieht, um gleichmässige Verhältnisse für die Belastungsversuche zu erhalten. Nach dieser Hungerperiode wird in einem gewissen Intervall die Menge des Urins, des Natriums und des Kaliums bestimmt; sie ergibt somit einen Anhaltspunkt, in welcher Weise nach einer Hungerperiode bei diesen verschiedenen Tiergruppen eine Regulation der Ausscheidung erfolgt, bzw. ob in diesem Zustande bei den verschiedenen Altersgruppen gleiche endogene Salz- und Wasser-

ausscheidungsverhältnisse vorliegen oder nicht. Es handelt sich naturgemäss um eine spezielle Art der Bewertung, doch sollten, da sie zwei Zwecken dienen, diese Versuche auch für die eingangs diskutierte Frage der Abhängigkeit der Ausscheidung vom Alter Anhaltspunkte geben, auch wenn sie nur für einen ganz bestimmten Zustand zutreffen.

Für die Auswertung der Versuche werden, wie beschrieben, die Menge des Urins, die Menge des Natriums und des Kaliums und die Konzentration dieser beiden Kationen im Urin bestimmt. Für die Auswertung der Versuchsergebnisse werden einerseits die absoluten Werte verwandt, andererseits ist es zur Beurteilung zweckmässig, die Werte bezogen auf das Gewicht der 300 g schweren Tiere zu vergleichen, da bei diesen die Eliminierung des Tiergewichtes einfacher, die Aufstellung einer Beziehung aller Werte untereinander ermöglicht.

Es werden zunächst die Einzelwerte der normalen männlichen und weiblichen Tiere getrennt in Abhängigkeit von dem Alter besprochen, anschliessend diejenigen der adrenopriven Tiere in gleicher Anordnung.

Diese Versuche führten zu folgenden Ergebnissen:

An *normalen männlichen Tieren ohne jegliche Belastung* beträgt die absolute *Urinausscheidung* in der gegebenen Beobachtungsperiode (Abb. 1, linke Hälfte)

- a) bei 50 g schweren Tieren 0,52 ml Urin
- b) bei 150 g schweren Tieren 1,5 ml Urin
- c) bei 300 g schweren Tieren 1,3 ml Urin.

Mit zunehmendem Gewicht nimmt somit die absolute Urinmenge nur anfänglich zu und bleibt danach annähernd konstant.

Die *Natriumausscheidung* in absoluten Werten beträgt:

- a) bei 50 g schweren Tieren 0,022 m/mol Natrium
Natriumkonzentration des Urins 42,5 meq/liter
- b) bei 150 g schweren Tieren 0,046 m/mol Natrium
Natriumkonzentration des Urins 30,6 meq/liter
- c) bei 300 g schweren Tieren 0,046 m/mol Natrium
Natriumkonzentration des Urins 35,5 meq/liter

Die Natriumausscheidung der 150 g schweren Tiere übertrifft somit diejenige der 50 g schweren um 0,024 m/mol. Hingegen sind die ausgeschiedenen Natriummengen der 150 g und 300 g schweren Tiere

gleich. Die Natriumkonzentration des Urins der 50 g schweren Tiere übertrifft diejenige der 150 g schweren um 11,9 meq/liter und diejenige der 300 g schweren um 7,0 meq/liter.

Die *Kaliumausscheidung* in absoluten Werten beträgt:

- a) bei 50 g schweren Tieren 0,07 m/mol Kalium
Kaliumkonzentration des Urins 134,5 meq/liter
- b) bei 150 g schweren Tieren 0,11 m/mol Kalium
Kaliumkonzentration des Urins 73 meq/liter
- c) bei 300 g schweren Tieren 0,146 m/mol Kalium
Kaliumkonzentration des Urins 0,162 meq/liter

Die 50 g schweren Tiere scheiden somit 0,04 m/mol weniger Kalium aus als die 150 g schweren und 0,076 m/mol weniger als die 300 g schweren Tiere. Der Urin der 50 g schweren Tiere ist um 61,5 meq/liter konzentrierter als derjenige der 150 g schweren Tiere und um 27,5 meq/liter konzentrierter als derjenige der 300 g schweren Tiere.

Werden jetzt die Werte auf das Gewicht der schwersten und gleichzeitig ältesten Versuchsgruppen (d.h. 300 g Tiere) bezogen, so ergeben sich folgende Werte:

Die *Urinausscheidung* bei 50 g schweren Tieren würde einer Menge von 3,2 ml Harn, bei 150 g schweren Tieren einer solchen von 3 ml Harn und bei 300 g schweren Tieren 1,28 ml Harn entsprechen. Es ist daraus ersichtlich, dass unter diesem Gesichtspunkt die 50 g schweren Tiere 0,2 ml Urin mehr ausscheiden als die 150 g schweren und 1,92 ml mehr als die 300 g schweren.

Die *Natriumausscheidung* bei 50 g schweren Tieren würde einer Menge von 0,125 m/mol Natrium, bei 150 g schweren Tieren einer solchen von 0,09 m/mol und bei 300 g schweren Tieren 0,045 m/mol Natrium entsprechen. Die 50 g schweren Tiere würden somit 0,035 m/mol mehr Natrium ausscheiden als die 150 g schweren und 0,080 m/mol mehr als die 300 g schweren Tiere; die 150 g schweren Tiere 0,045 m/mol mehr Natrium als die 300 g schweren.

Die *Kaliumausscheidung* bei 50 g schweren Tieren würde einer Menge von 0,42 m/mol Kalium, bei 150 g schweren Tieren einer solchen von 0,218 m/mol Kalium und bei 300 g schweren Tieren 0,146 m/mol Kalium entsprechen. Die 50 g schweren Tiere würden somit 0,202 m/mol mehr Kalium ausscheiden als die 150 g schweren und 0,274 m/mol

mehr als die 300 g schweren. Die 150 g schweren Tiere würden ihrerseits 0,072 m/mol Kalium mehr ausscheiden als die 300 g schweren.

Zusammenfassend ergibt sich, dass in absoluten Werten ausgedrückt die Harnmenge mit fortschreitendem Alter zunimmt, wobei ein grosser Unterschied zwischen den Harnmengen der 50 und 150 g schweren Tieren auffällt, die 300 g schweren Tiere scheiden etwa soviel Harn aus wie die 150 g schweren. Die 150 g schweren Tiere scheiden bedeutend mehr Natrium aus als die 50 g schweren, während die absoluten Natriummengen der 150 und 300 g schweren Tiere ungefähr gleich sind. Die absolute Kaliummenge nimmt mit dem fortschreitenden Alter der Tiere zu.

In relativen Werten ausgedrückt, d. h. bezogen auf gleiches Gewicht, ist ersichtlich, dass die Harnmenge mit fortschreitendem Alter der Tiere abnimmt. Der Unterschied der Harnausscheidung zwischen den 50 und 150 g schweren Tieren ist klein, während er zwischen den 150 und 300 g schweren Tieren ganz bedeutend ist. Die Natriummenge nimmt mit zunehmendem Gewicht der Tiere ab. Die Kaliumausscheidung nimmt mit fortschreitendem Alter der Tiere bedeutend mehr ab, wobei der Unterschied zwischen den 50 und 150 g schweren Tieren bedeutend ist. Der Unterschied von 150 zu 300 g schweren Tieren ist dagegen nur von geringem Ausmass.

An *adrenopriven männlichen Tieren* ohne Belastung beträgt die absolute *Harnausscheidung* während der gegebenen Beobachtungsperiode (Abb. 1, rechte Hälfte)

- a) bei 50 g schweren Tieren 0,44 ml Urin
- b) bei 150 g schweren Tieren 1,04 ml Urin
- c) bei 300 g schweren Tieren 1,52 ml Urin.

Die 50 g schweren Tiere scheiden 0,6 ml weniger Urin aus als die 150 g schweren und 1,08 ml weniger als die 300 g schweren.

Die *Natriumausscheidung* beträgt in absoluten Werten

- a) bei 50 g schweren Tieren 0,034 m/mol Natrium
Natriumkonzentration des Urins 77,5 meq/liter
- b) bei 150 g schweren Tieren 0,086 m/mol Natrium
Natriumkonzentration des Urins 82,5 meq/liter
- c) bei 300 g schweren Tieren 0,12 m/mol Natrium
Natriumkonzentration des Urins 79 meq/liter.

Die von den 50 g schweren Tieren ausgeschiedene Natriummenge ist um 0,052 m/mol geringer als die der 150 g schweren Tiere und um 0,086 m/mol geringer als diejenige der 300 g schweren Tiere. Die Natriumkonzentration des Urins der 50 g schweren Tiere ist um 5 meq/liter geringer als die der 150 g schweren Tiere und um 1,5 meq/liter geringer als diejenige der 300 g schweren Tiere.

Die *Kaliumausscheidung* in absoluten Werten beträgt

- a) bei 50 g schweren Tieren 0,038 m/mol Kalium
Kaliumkonzentration des Urins 86,5 meq/liter
- b) bei 150 g schweren Tieren 0,075 m/mol Kalium
Kaliumkonzentration des Urins 72 meq/liter
- c) bei 300 g schweren Tieren 0,162 m/mol Kalium
Kaliumkonzentration im Urin 106,5 meq/liter.

Die 50 g schweren Tiere scheiden somit 0,037 m/mol weniger Kalium aus als die 150 g schweren Tiere und 0,124 m/mol weniger als die 300 g schweren Tiere. Die Kaliumkonzentration des Urins der 50 g schweren Tiere übertrifft diejenige der 150 g schweren um 14,5 meq/liter. Sie ist um 20 meq/liter geringer als diejenige der 300 g schweren Tiere.

Werden jetzt diese Werte wie für die normalen Tiere auf das Gewicht der 300 g schweren Ratten bezogen, so ergeben sich folgende Werte:

Die *Urinausscheidung* bei 50 g schweren Tieren würde einer Menge von 2,66 ml Urin, bei 150 g schweren Tieren einer solchen von 2,1 ml Urin und bei Tieren von 300 g einer Menge von 1,54 ml Urin entsprechen. Die 50 g schweren Tiere würden somit 0,56 ml Harn mehr ausscheiden als die 150 g schweren und 1,12 ml mehr als die 300 g schweren Tiere.

Die *Natriumausscheidung* bei Tieren von 50 g würde einer Menge von 0,197 m/mol Natrium, bei Tieren von 150 g einer solchen von 0,174 m/mol Natrium und bei Tieren von 300 g einer Menge von 0,120 m/mol Natrium entsprechen. Die 50 g schweren Tiere würden somit 0,023 m/mol Natrium mehr ausscheiden als die 150 g schweren und 0,077 m/mol mehr als die 300 g schweren Tiere; die 150 g schweren Tiere 0,054 m/mol mehr als die 300 g schweren.

Die *Kaliumausscheidung* bei 50 g schweren Tieren würde einer Menge von 0,220 m/mol Kalium, bei 150 g schweren Tieren einer solchen

von 0,150 m/mol und bei 300 g schweren Tieren einer Menge von 0,162 m/mol Kalium entsprechen. Die 50 g schweren Tiere würden somit 0,070 m/mol mehr Kalium ausscheiden als die 150 g schweren und 0,058 m/mol mehr als die 300 g schweren. Die 150 g schweren Tiere jedoch scheiden 0,012 m/mol weniger Kalium aus als die 300 g schweren Tiere.

Somit kann zusammenfassend gesagt werden, dass bei adrenopriven männlichen Tieren die Harnmenge mit zunehmendem Gewicht, bzw. Alter der Tiere zunimmt. Mit fortschreitendem Alter der Tiere nimmt die Natriummenge ebenfalls zu, wobei der Unterschied zwischen den 50 und 150 g schweren Tieren deutlicher ist als zwischen den 150 und 300 g schweren Tieren. Die Kaliumausscheidung wird mit fortschreitendem Alter geringer, wobei der Unterschied zwischen den 50 und 150 g schweren Tieren grösser ist als zwischen den 150 und 300 g schweren Tieren.

In relativen Werten ausgedrückt kann man feststellen, dass die Urinmenge mit steigendem Körpergewicht, bzw. Alter der Tiere abnimmt. Die ausgeschiedene Natriummenge nimmt in ähnlicher Progredienz ab. Die Kaliumausscheidung nimmt mit zunehmendem Alter ab, besonders bei Tieren von 50 und 150 g, um sich danach praktisch nicht mehr zu verändern.

An *normalen weiblichen Tieren ohne jegliche Belastung* beträgt die absolute Harnausscheidung während der angegebenen Beobachtungsperiode (Abb. 2, linke Hälfte)

- a) bei 50 g schweren Tieren 0,21 ml Urin
- b) bei 150 g schweren Tieren 0,83 ml Urin
- c) bei 300 g schweren Tieren 2,15 ml Urin.

Somit scheiden die 50 g schweren Tiere 0,62 ml Harn weniger aus als die 150 g schweren und 1,94 ml weniger als die 300 g schweren Tiere.

Die *Natriumausscheidung* in absoluten Werten beträgt:

- a) bei 50 g schweren Tieren 0,022 m/mol Natrium
Natriumkonzentration des Urins 103 meq/liter
- b) bei 150 g schweren Tieren 0,055 m/mol Natrium
Natriumkonzentration des Urins 68 meq/liter
- c) bei 300 g schweren Tieren 0,084 m/mol Natrium
Natriumkonzentration des Urins 40 meq/liter.

Die 50 g schweren Tiere scheiden somit 0,033 m/mol Natrium weniger aus als die 150 g schweren und 0,062 m/mol weniger als die 300 g schweren Tiere. Die Natriumkonzentration des Urins der 50 g schweren Tiere ist um 35 meq/liter höher als die der 150 g schweren Tiere und um 63 meq/liter höher als die der 300 g schweren Tiere.

Die *Kaliumausscheidung* in absoluten Werten beträgt:

- a) bei 50 g schweren Tieren 0,032 m/mol Kalium
Kaliumkonzentration des Urins 156 meq/liter
- b) bei 150 g schweren Tieren 0,117 m/mol Kalium
Kaliumkonzentration des Urins 142 meq/liter
- c) bei 300 g schweren Tieren 0,0190 m/mol Kalium
Kaliumkonzentration des Urins 88 meq/liter.

Somit scheiden die 50 g schweren Tiere 0,085 m/mol weniger Kalium aus als die 150 g schweren Tiere und 0,158 m/mol weniger als die 300 g schweren Tiere. Die Kaliumkonzentration des Urins der 50 g schweren Tiere ist um 14 meq/liter höher als die der 150 g schweren Tiere und um 68 meq/liter höher als die der 300 g schweren Tiere.

Werden jetzt diese Werte auf das Gewicht der schwersten und gleichzeitig ältesten Versuchsgruppen bezogen (d.h. 300 g Tiere), so ergeben sich folgende Werte:

Die *Urinausscheidung* bei 50 g schweren Tieren würde einer Menge von 1,32 ml, bei 150 g schweren Tieren einer solchen von 1,66 ml und endlich bei 300 g schweren Tieren einer solchen von 2,15 ml Harn entsprechen. Es ist daraus ersichtlich, dass die 50 g schweren Tiere 0,34 ml weniger Harn ausscheiden als die 150 g schweren und 0,83 ml weniger als die 300 g schweren Tiere; die 150 g schweren Tiere scheiden 0,49 ml weniger aus als die 300 g schweren Tiere.

Die *Natriumausscheidung* bei Tieren von 50 g würde 0,132 m/mol Natrium, bei solchen von 150 g 0,110 m/mol und bei Tieren von 300 g 0,084 m/mol Natrium entsprechen. Die 50 g schweren Tiere würden somit unter diesem Gesichtspunkt 0,022 m/mol mehr Natrium ausscheiden als die 150 g schweren und 0,048 m/mol mehr als die 300 g schweren Tiere; die 150 g schweren Tiere 0,026 m/mol mehr Natrium als die 300 g schweren.

Die *Kaliumausscheidung* bei Tieren von 50 g würde 0,192 m/mol Kalium, bei Tieren von 150 g 0,234 m/mol Kalium und bei Tieren

von 300 g 0,190 m/mol Kalium entsprechen. Unter dieser Voraussetzung würden die 50 g schweren Tiere 0,042 m/mol weniger Kalium ausscheiden als die 150 g schweren und etwa gleich viel wie die 300 g schweren Tiere; die 150 g schweren Tiere dagegen würden 0,044 m/mol mehr Kalium ausscheiden als die 300 g schweren Tiere.

Zusammenfassend ergibt sich, dass in absoluten Werten ausgedrückt die Harnmenge sowie die Natriummenge und die Kaliummenge mit dem fortschreitenden Alter der Tiere zunimmt, wobei diese Zunahme besonders bei der Harn- und Kaliumausscheidung stark ausgeprägt ist.

In relativen Werten ausgedrückt, ist deutlich, dass die Harnmenge mit dem fortschreitenden Alter der Tiere zunimmt, dass aber die Natriummenge mit dem fortschreitenden Alter der Tiere abnimmt. Die Kaliumausscheidung übertrifft bei 150 g schweren Tieren diejenige von 50 g schweren Tieren bedeutend. Der Wert der von den 300 g schweren Tieren ausgeschiedenen Kaliummenge ist demjenigen der 50 g schweren Tiere ungefähr gleich.

An *adrenopriven weiblichen* Tieren ohne jegliche Belastung beträgt die absolut ausgeschiedene *Harnmenge* während der gegebenen Beobachtungsperiode (Abb. 2, rechte Hälfte)

- a) bei 50 g schweren Tieren 0,41 ml Urin
- b) bei 150 g schweren Tieren 0,53 ml Urin
- c) bei 300 g schweren Tieren 1,28 ml Urin.

Die 50 g schweren Tiere scheiden somit 0,12 ml weniger Harn aus als die 150 g schweren und 0,87 ml weniger als die 300 g schweren Tiere.

Die *Natriumausscheidung* beträgt in absoluten Werten

- a) bei 50 g schweren Tieren 0,033 m/mol Natrium
Natriumkonzentration des Urins 80 meq/liter
- b) bei 150 g schweren Tieren 0,078 m/mol Natrium
Natriumkonzentration des Urins 148 meq/liter
- c) bei 300 g schweren Tieren 0,072 m/mol Natrium
Natriumkonzentration des Urins 57 meq/liter.

Die 50 g schweren Tiere scheiden somit 0,045 m/mol weniger Natrium aus als die 150 g schweren Tiere und 0,039 m/mol weniger als die 300 g schweren Tiere. Die 150 g schweren Tiere scheiden etwa gleich

viel Natrium aus wie die 300 g schweren Tiere. Die Natriumkonzentration der 50 g schweren Tiere ist um 68 meq/liter geringer als die der 150 g schweren Tiere und um 23 meq/liter höher als die der 300 g schweren. Dagegen ist die Natriumkonzentration der 150 g schweren Tiere um 91 meq/liter höher als die der 300 g schweren Tiere.

Die *Kaliumausscheidung* in absoluten Werten beträgt:

- a) bei 50 g schweren Tieren 0,028 m/mol Kalium
Kaliumkonzentration des Urins 69 meq/liter
- b) bei 150 g schweren Tieren 0,032 m/mol Kalium
Kaliumkonzentration des Urins 58 meq/liter
- c) bei 300 g schweren Tieren 0,114 m/mol Kalium
Kaliumkonzentration des Urins 90 meq/liter.

Die von den 50 g schweren Tieren ausgeschiedene Kaliummenge ist etwa gleich derjenigen der 150 g schweren Tiere und um 0,086 m/mol geringer als die der 300 g schweren Tiere. Die von den 150 g schweren Tieren ausgeschiedene Kaliummenge ist um 0,082 m/mol geringer als die der 300 g schweren Tiere. Die Kaliumkonzentration des Urins der 50 g schweren Tiere ist um 11 meq/liter höher als die der 150 g schweren Tiere und um 21 meq/liter geringer als die der 300 g schweren Tiere. Die Kaliumkonzentration des Urins der 150 g schweren Tiere ist um 32 meq/liter geringer als die der 300 g schweren Tiere.

Werden jetzt diese Werte, wie für normale Tiere, auf das Gewicht der 300 g schweren Ratten bezogen, so ergibt sich, dass

die *Urinausscheidung* bei 50 g schweren Tieren einer Menge von 2,38 ml Harn entsprechen würde, bei 150 g schweren Tieren einer solchen von 1,06 ml Urin und bei 300 g schweren Tieren einer Menge von 1,28 ml. Die 50 g schweren Tiere würden somit 1,32 ml mehr Harn ausscheiden als die 150 g schweren und 1,10 ml mehr als die 300 g schweren Tiere; die 150 g schweren Tiere 0,22 ml weniger als die 300 g schweren Tiere.

Die *Natriumausscheidung* bei 50 g schweren Tieren würde einer Menge von 0,198 m/mol Natrium entsprechen, bei 150 g schweren Tieren einer solchen von 0,156 m/mol Natrium und bei 300 g schweren Tieren einer Menge von 0,072 m/mol Natrium. Die 50 g schweren Tiere würden somit 0,042 m/mol mehr Natrium ausscheiden als die 150 g schweren Tiere und 0,156 m/mol mehr als die 300 g schweren.

Die *Kaliumausscheidung* bei 50 g schweren Tieren würde einer Menge von 0,168 m/mol Kalium entsprechen, bei 150 g schweren Tieren einer solchen von 0,064 m/mol Kalium und bei 300 g schweren Tieren einer Menge von 0,114 m/mol Kalium. Die 50 g schweren Tiere würden somit 0,104 m/mol mehr Kalium ausscheiden als die 150 g schweren und 0,054 m/mol mehr als die 300 g schweren Tiere; die 150 g schweren Tiere würden jedoch 0,054 m/mol weniger Kalium ausscheiden als die 300 g schweren Tiere.

Zusammenfassend kann somit gesagt werden, dass bei adrenopriven weiblichen Tieren die von den 150 g schweren Tieren ausgeschiedene Harnmenge diejenige der 50 g schweren Tiere nur in geringer Weise übertrifft. Die Harnmenge der 300 g schweren Tiere übersteigt diese beiden Werte bedeutend. Die Natriumausscheidung der 150 g schweren Tiere übertrifft diejenige der 50 g schweren Tiere bedeutend, während der Wert der von den 300 g schweren Tieren ausgeschiedenen Natriummenge demjenigen der 150 g schweren Tiere ungefähr gleich ist. Die Kaliumwerte der 50 und 150 g schweren Tiere sind nicht wesentlich verschieden, während die 300 g schweren Tiere bedeutend mehr Kalium ausscheiden.

Der Sturz der relativ zum Gewicht ausgeschiedenen Harnmenge der 50 g schweren Tiere gegenüber den 150 g schweren ist markant, während die 300 g schweren Tiere etwa soviel Harn ausscheiden wie die 150 g schweren. Die Natriummenge nimmt dagegen mit dem steigenden Gewicht der Tiere stark ab. Der Sturz der Kaliumkurve der 50 g schweren Tiere gegenüber den 150 g schweren ist auffällig, während die ausgeschiedene Kaliummenge der 300 g schweren Tiere diejenige der 150 g schweren Tiere übertrifft.

Diskussion der Ergebnisse

Die Interpretation der Befunde muss auf das Ziel gerichtet sein, festzustellen, in welcher Weise das Alter und die modifizierenden Faktoren Geschlecht und Nebennierenfunktion die Regulation des Salz/Wasserstoffwechsels bestimmen. Hierfür ist am geeignetsten, die Befunde an Tieren von verschiedenem Geschlecht unter sich und die Werte der beiden Gruppen nach Nebennierenentfernung zu vergleichen. Es sollte dann möglich sein, die Bedeutung des Faktors Alter gegenüber den anderen Varianten zu charakterisieren.

Vergleich der absoluten Werte bei normalen Tieren männlichen und weiblichen Geschlechts (Abb. 3)

Die Urinausscheidung

Mit fortschreitendem Alter nimmt bei männlichen Tieren die absolute Harnmenge zu, wobei ein grosser Unterschied zwischen den Harnmengen der 50 und 150 g schweren Tiere auffällt und die 300 g schweren Tiere eher weniger Harn ausscheiden als die 150 g schweren. Die Harnmenge nimmt bei weiblichen Ratten gleichförmig mit dem fortschreitenden Alter der Tiere zu.

Die Natriumausscheidung

Die 150 g schweren männlichen Tiere scheiden bedeutend mehr Natrium aus als die 50 g schweren, während die absoluten Natriummengen der 150 und 300 g schweren Tiere ungefähr gleich sind. Die Natriummenge nimmt bei Weibchen mit dem fortschreitenden Alter der Tiere zu.

Die Kaliumausscheidung

Die absolute Kaliummenge nimmt mit dem fortschreitenden Alter der männlichen Tiere zu. Sie nimmt mit dem fortschreitenden Alter der weiblichen Tiere ebenfalls zu.

Vergleich der auf gleiches Gewicht bezogenen Werte

Die Urinausscheidung

Die Harnmenge nimmt mit fortschreitendem Alter der männlichen Tiere ab. Der Unterschied der Harnausscheidung zwischen den 50 und 150 g schweren Tieren ist klein, während er zwischen den 150 und 300 g schweren Tieren ganz bedeutend ist. Bei den weiblichen Tieren nimmt die Harnmenge gleichförmig mit dem fortschreitenden Alter zu.

Die Natriumausscheidung

Die Natriummenge nimmt mit zunehmendem Alter der männlichen Tiere ab. Sie nimmt mit dem fortschreitenden Alter der weiblichen Tiere ebenfalls ab.

Die Kaliumausscheidung

Die Kaliumausscheidung nimmt mit fortschreitendem Alter der männlichen Tiere ab, wobei der Unterschied zwischen den 50 und 150 g schweren Tieren bedeutend ist. Der Unterschied der Kaliummenge von 150 zu 300 g schweren Tieren ist unbedeutend.

Die 150 g schweren weiblichen Tiere übertreffen die von den 50 g schweren Tieren ausgeschiedene Kaliummenge bedeutend. Der Wert der von den 300 g schweren Tieren ausgeschiedenen Kaliummenge ist demjenigen der 50 g schweren Tiere ungefähr gleich.

Der zweite zu ziehende *Vergleich* hat die Werte *der normalen männlichen Tiere im Verhältnis zu den männlichen nebennierenlosen* und die entsprechenden Werte der weiblichen Tiere zu behandeln.

Zunächst seien nochmals die Werte der adrenopriven Tiere kurz zusammengefasst:

Bei adrenopriven Tieren männlichen Geschlechts finden sich folgende absolute Werte:

Die Urinausscheidung

Die Harnmenge nimmt mit zunehmendem Gewicht der Tiere linear zu.

Die Natriumausscheidung

Mit fortschreitendem Alter der Tiere nimmt die Natriummenge zu, wobei der Unterschied zwischen den 50 und 150 g schweren Tieren deutlicher ist als zwischen den 150 und 300 g schweren Tieren.

Die Kaliumausscheidung

Mit fortschreitendem Alter wird die Kaliumausscheidung geringer, wobei der Unterschied zwischen den 50 und 150 g schweren Tieren grösser ist als zwischen den 150 und 300 g schweren Tieren. Es liegt jedoch ungefähr eine lineare Zunahme der Kaliummenge mit zunehmendem Alter vor.

Die relativen Werte

Die Urinausscheidung

Die Urinmenge nimmt mit steigendem Körpergewicht linear ab.

Die Natriumausscheidung

Die Natriummenge nimmt mit steigendem Körpergewicht linear ab.

Die Kaliumausscheidung

Die von den 150 g schweren Tieren ausgeschiedene Kaliummenge ist bedeutend geringer als die der 50 g schweren, während der Unterschied zwischen den 150 und 300 g schweren Tieren nicht bedeutend ist.

Der Vergleich der Urin-, Natrium- und Kaliumausscheidung der normalen und adrenopriven männlichen Tiere verschiedenen Gewichtes zeigt ausgesprochene Unterschiede des Verhaltens sowohl in bezug der absoluten Werte wie der relativen Werte.

Die Urinausscheidung

Die Harnmenge der normalen 50 und 150 g schweren Tiere übertrifft diejenige der adrenopriven gleicher Gewichtsklasse. Die normalen 300 g schweren Tiere jedoch scheiden weniger Harn aus als die adrenopriven entsprechender Gewichtsklasse.

Die Natriumausscheidung

Bei den normalen Tieren nimmt die Natriummenge der 150 g schweren Tiere gegenüber derjenigen der 50 g schweren bedeutend zu, während die 150 und 300 g schweren normalen Tiere gleich viel Natrium ausscheiden. Die Natriumausscheidung nimmt bei den adrenopriven Tieren jedoch linear mit dem steigenden Körpergewicht zu.

Die Kaliumausscheidung

Sowohl bei den normalen als auch bei den adrenopriven Tieren nimmt die Kaliumausscheidung linear mit dem Körpergewicht zu, wobei die Kaliumwerte der normalen Tiere diejenigen der adrenopriven übertreffen.

Die relativen Werte

Die Urinausscheidung

Bei den normalen Tieren ist nur ein geringer Unterschied der Harnmenge der 50 und 150 g schweren Tiere vorhanden, während der Sturz der Harnwerte von den 150 zu den 300 g schweren Tieren aus-

serordentlich gross ist. Die Harnmengen der adrenopriven Tiere jedoch nehmen mit fortschreitendem Alter linear ab.

Die Natriumausscheidung

Sowohl die Natriummengen der normalen als auch der adrenopriven Tiere nehmen mit dem zunehmenden Körpergewicht ab, wobei die Werte der adrenopriven Tiere diejenigen der normalen Tiere übertreffen.

Die Kaliumausscheidung

Die normalen Tiere von 50 und 150 g Gewicht scheiden bedeutend mehr Kalium aus als die Tiere der entsprechenden adrenopriven Gruppen. Hingegen sind die Kaliumwerte der 300 g schweren normalen und adrenopriven Tiere ungefähr gleich. Auffallend ist der bedeutende Sturz der Kaliumkurve der normalen Tiere von 50 zu 150 g, während sich die Kurve der normalen Tiere von 150 zu 300 g verflacht. Die adrenopriven Tiere von 150 und 300 g Gewicht scheiden ungefähr die gleichen Mengen Kalium aus.

Bei *adrenopriven Tieren weiblichen Geschlechts* ergeben sich folgende Verhältnisse in bezug absoluter und relativer Werte (Abb. 4).

Die Urinausscheidung

Die von den 150 g schweren Tieren ausgeschiedene Harnmenge übertrifft die der 50 g schweren Tiere nur in geringer Weise. Die Harnmenge der 300 g schweren Tiere übertrifft diese beiden Werte bedeutend.

Die Natriumausscheidung

Die Natriumausscheidung der 150 g schweren Tiere übertrifft die der 50 g schweren Tiere bedeutend, während der Wert der von den 300 g schweren Tieren ausgeschiedenen Natriummenge demjenigen der 150 g schweren Tiere ungefähr gleich ist.

Die Kaliumausscheidung

Die Kaliumwerte der 50 und 150 g schweren Tiere sind nicht wesentlich verschieden, während die 300 g schweren Tiere bedeutend mehr Kalium ausscheiden.

Relative Werte

Die Urinausscheidung

Der Sturz der Harnmenge von den 50 g schweren Tieren zu den 150 g schweren ist ausserordentlich markant, während die 300 g schweren Tiere wiederum etwas mehr Harn ausscheiden als die 150 g schweren.

Die Natriumausscheidung

Die Natriummenge nimmt linear mit dem steigenden Gewicht der Tiere ab.

Die Kaliumausscheidung

Der Sturz der Kaliumkurve von den 50 zu den 150 g schweren Tieren ist auffällig, während die Kaliummenge der 300 g schweren Tiere diejenige der 150 g schweren wiederum deutlich übertrifft.

Vergleich der Harn-, Natrium- und Kaliumausscheidung normaler und adrenopriver weiblicher Tiere.

Absolute Werte

Die Urinausscheidung

Die Harnmenge der 50 g schweren normalen Tiere ist geringer als der entsprechende Wert der adrenopriven Tiere. Hingegen scheiden die normalen 150 und 300 g schweren Tiere bedeutend mehr Harn aus als die entsprechenden adrenopriven Ratten.

Die Natriumausscheidung

Die 50 und 150 g schweren adrenopriven Tiere scheiden mehr Natrium aus als die entsprechenden adrenopriven Tiere. Die Natriummengen der 300 g schweren normalen und adrenopriven Tiere sind ungefähr gleich.

Die Kaliumausscheidung

Die Kaliummenge der normalen Tiere übertrifft die entsprechenden Werte der adrenopriven Tiere bei allen Altersgruppen. Während bei den normalen Tieren ein direkt lineares Verhältnis zwischen der Kaliummenge und dem Körpergewicht besteht, scheiden die 50 und 150 g schweren adrenopriven Tiere ungefähr gleiche Mengen Kalium

aus. Die 300 g schweren normalen Tiere scheiden bedeutend mehr Kalium aus als die adrenopriven.

Die relativen Werte

Die Harnausscheidung

Während bei den normalen Tieren mit steigendem Körpergewicht mehr Harn ausgeschieden wird, scheiden zwar die 50 g schweren adrenopriven Tiere erstaunlich grosse Harnmengen aus, die 150 und 300 g schweren adrenopriven Tiere jedoch scheiden viel weniger Harn aus als die normalen.

Die Natriumausscheidung

Sowohl die normalen als auch die adrenopriven Tiere scheiden linear mit dem steigenden Körpergewicht weniger Natrium aus, wobei die 50 und 150 g schweren adrenopriven Tiere höhere Werte aufweisen als die entsprechenden normalen Tiere. Der Natriumwert der 300 g schweren adrenopriven Tiere ist jedoch etwas geringer als der entsprechende Wert der normalen.

Die Kaliumausscheidung

Die Kaliummenge der 50 und 150 g schweren Ratten ist ungefähr gleich, während sie von den 150 g schweren Tieren etwas übertroffen werden. Bei den adrenopriven Tieren jedoch sinkt die Kaliummenge der 150 g schweren Tiere bedeutend, wobei die 300 g schweren Tiere wiederum mehr Kalium ausscheiden als die 150 g schweren, den Wert der 50 g schweren adrenopriven aber weitaus nicht erreichen.

Für die Aufstellung allgemeiner Schlussfolgerungen eignen sich am besten die bereits auf das Körpergewicht von 300 g bezogenen Werte; sie lassen sich für alle Versuchsgruppen und Altersgruppen in gleicher Weise verwerten. Es ergibt sich folgendes Bild:

Werden die Einzelwerte zusammengefasst, so ergibt sich, dass die ausgeschiedene Harnmenge bei den normalen, unbelasteten männlichen Ratten sich wie 3,2 ml : 3,0 ml resp. 1,28 ml verhält bei Tieren von etwa 50, 150 und 300 g Körpergewicht. Die Harnmengen verhalten sich also zum Teil analog der Gewichtsrelation, zum Teil nicht. Die Wasserregulation ist anfänglich dem zunehmenden Gewicht völlig angepasst, mit zunehmendem Alter sind die verfügbaren Wasser-

mengen stark herabgesetzt. Bei adrenopriven Tieren zeigt sich die Harnausscheidung anders: Bei 50, 150 und 300 g schweren Tieren verhält sie sich wie 2,66 ml : 2,10 ml bzw. 1,54 ml. Im Verhältnis zum Körpergewicht sind die Mengen bei den jungen Tieren geringer als bei normalen Tieren, dagegen fallen die für die Regulation des Zustandes benötigten Wassermengen mit zunehmendem Körpergewicht bzw. Alter der Tiere, d.h. sie steigen wohl mit zunehmendem Gewicht aber in einer anderen Proportionalität.

Die Urinmengen bei den normalen weiblichen Tieren verhalten sich wie 1,32 ml : 1,66 ml : 2,15 ml bei Tieren von 50, 150 und 300 g Gewicht. Die Urinmengen verhalten sich also nicht analog wie die Gewichte. Die Wasserregulation bei den älteren Tieren ist in dem Sinne verändert, dass diese zum Zeitpunkt der Untersuchung noch grössere Mengen Wasser verwenden. Bei den adrenopriven Tieren verhält sich die Situation völlig anders hinsichtlich der Urinmenge. Zum Beispiel verhält sich diese bei 50, 150 und 300 g schweren Tieren wie 2,38 : 1,06 : 1,28, d.h. bei höherem Körpergewicht wird eine wesentlich geringere Menge disponiblen Wassers für die Regulation des Zustandes gebraucht als bei jungen Tieren.

Die Natriumausscheidung an normalen wie an nebennierenlosen Ratten verläuft im gleichen Sinne wie für die Harnausscheidung. Es ist bemerkenswert, dass bei normalen Tieren die für die Regulation des Zustandes gebrauchte Natriummenge mit zunehmendem Gewicht relativ weniger ansteigt als die gleichzeitig ausgeschiedene Harnmenge. Bei nebennierenlosen Tieren sind die ausgeschiedenen Natriummengen höher als bei den entsprechenden Gruppen normaler Tiere. Harn- und Natriumausscheidung verlaufen mit dem Gewicht praktisch in gleichem Sinne.

Weibliche Ratten zeigen etwas andere Ausscheidungsverhältnisse. Im allgemeinen ist die ausgeschiedene Natriummenge in allen Gruppen quantitativ höher als bei männlichen. Bei normalen Tieren wird Natrium mit zunehmendem Gewicht vermindert ausgeschieden, d.h. die ausgeschiedenen Natriummengen nehmen langsamer zu als die gleichzeitig gebrauchten Wassermengen. Adrenoprive Tiere zeigen einen etwas ähnlichen Verlauf, der sich aber dadurch kennzeichnet, dass die absolut ausgeschiedenen Natriummengen erhöht sind wie es auch bei männlichen Tieren der Fall ist, und dass die Ausscheidung von Natrium, besonders in der Gruppe mit schwereren Tieren, relativ mehr abnimmt als bei entsprechenden Normaltieren.

Die Ausscheidung von Kalium bei männlichen Tieren kann so charakterisiert werden, dass sie mit zunehmendem Gewicht abnimmt, wobei die absoluten Ausscheidungswerte besonders bei den leichten, bzw. jüngeren Tieren höher sind als in den entsprechenden Gruppen adrenopriver Tiere. Die Kaliummengen verhalten sich nicht analog wie die Gewichte, so dass bei älteren Tieren im Verhältnis zum Körpergewicht weniger Kalium gebraucht wird als bei jungen Tieren.

Bei weiblichen Tieren fällt die quantitativ meist geringere Kaliumausscheidung besonders bei normalen, aber auch adrenopriven Tieren aller Gruppen auf. Bei normalen Tieren nimmt die Kaliumausscheidung fast mit der gleichen Relation zu wie das Gewicht. Ganz anders ist die Situation bei adrenopriven Tieren. Im Verhältnis zum Körpergewicht wird mit zunehmendem Gewicht, bzw. Alter für die Regulation des Zustandes weniger Kalium gebraucht als dies bei jungen bzw. leichten Tieren der Fall ist, doch ist bei 300 g schweren Tieren die Menge eher wieder erhöht im Verhältnis zu den 150 g schweren.

Auf Grund der vorliegenden Befunde kann kein Zweifel darüber bestehen, dass sich mit der angewandten Methode Differenzen in Abhängigkeit von den variierten Faktoren feststellen lassen, die einen gesetzmässigen Charakter haben. Es bestehen deutliche Unterschiede zwischen männlichen und weiblichen normalen Tieren in bezug der Abhängigkeit der Salz/Wasserregulation vom Alter der Tiere. Bei jungen Tieren sind die Werte nur insofern different, als die weiblichen Tiere weniger Wasser ausscheiden als männliche. Die Abhängigkeit vom Alter ist aber hinsichtlich der Wasserbehandlung invers und ist für Natrium einigermassen gleichartig, für Kalium wieder different.

Es nimmt bei dieser Sachlage nicht wunder, dass auch bei den nebennierenlosen Tieren Unterschiede gegenüber den Normalwerten aber auch für sich charakteristische Differenzen zwischen den beiden Gruppen nebennierenloser Tiere bestehen. In beiden Fällen besteht ein Absinken aller Werte vom jugendlichen Alter zum ausgewachsenen Tier, doch ist der Abfall beim männlichen viel flacher als beim weiblichen. Dabei wird der Typus beim weiblichen gegenüber dem normalen Zustand grundsätzlich geändert, nicht oder nur wenig beim männlichen.

Es ergibt sich somit, dass jeder der Zustände für ihn charakteristische Verhältnisse darbietet, die von der von ihm gegebenen komplexen Situation bestimmt werden. Wenn auch die Bedeutung der einzelnen möglicherweise bestimmenden Faktoren auf Grund der Versuche

nicht endgültig beurteilt werden kann, so ergeben sie doch die Richtung, in der eine weitere Analyse Aufschluss geben kann. Bei Vergleich von derartigen Tieren mit denen nach Entfernung der Keimdrüsen und Ersatz der fehlenden endokrinen Funktion derselben und der Nebennieren durch entsprechende Hormone, sollte man die Bedeutung bestimmter Faktoren und ihre Abhängigkeit voneinander erkennen. Ausser der Charakterisierung der untersuchten Situation ergeben die Versuchsergebnisse eine klare Grundlage für weitere Untersuchungsmöglichkeiten.

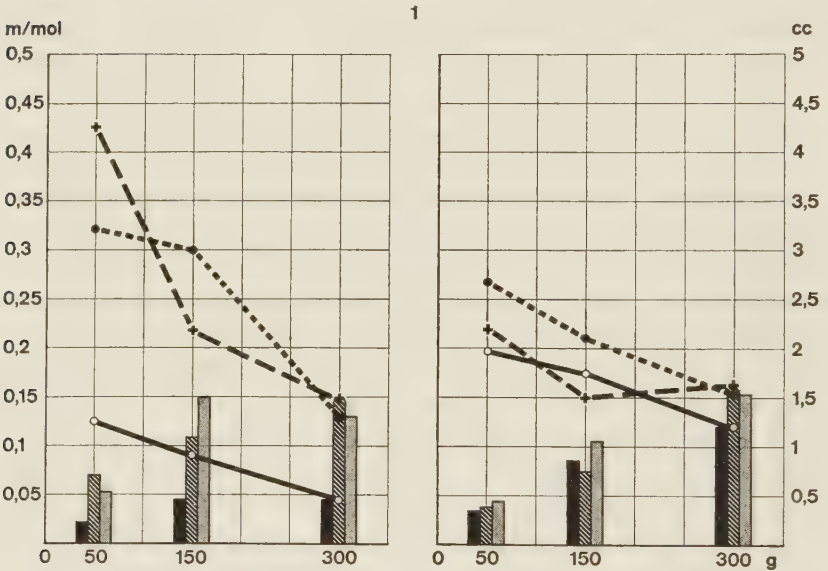
Zusammenfassung

Die Wasser- und Salzausscheidung wird an normalen Tieren männlichen und weiblichen Geschlechts bestimmt. Zur Konstanthaltung der Versuchsbedingungen werden die Werte für H_2O , Natrium und Kalium nach einer Periode konstanter Kost und anschliessender kurzdauernder Nahrungskarenz für eine Zeitperiode von 11 Stunden ermittelt. Zur Analyse des Einflusses des Alters auf die sich ergebende Regulationssituation werden die Bestimmungen bei Tieren von 50, 150 und 300 g ausgeführt. Weiterhin wird die Bedeutung der Nebennieren für die vorliegende Regulation dadurch untersucht, dass normale und nebennierenlose Tiere verwandt werden.

Beim Vergleich der Ausscheidung bei normalen männlichen und weiblichen Tieren ergibt sich, dass sowohl die Werte der verschiedenen Altersgruppen bei männlichen und weiblichen Tieren unter sich different sind und männliche und weibliche voneinander quantitativ und qualitativ abweichende Werte in allen Gruppen zeigen. Es ist somit ein geschlechtsgebundener und ein altersgebundener Faktor für die Salz/Wasserausscheidung massgebend. Entsprechend dieser Sachlage zeigen männliche und weibliche nebennierenlose Tiere gegenüber den normalen und unter sich wiederum für jede Gruppe charakteristische Unterschiede. Das Verhältnis der Altersgruppen unter sich ist aber der Qualität nach ähnlicher, der Quantität nach in Einzelfällen mehr abweichend als bei den gleichen Verhältnissen normaler Tiere. Die Entfernung der Nebennieren hat somit einen differenten Einfluss auf die Salz/Wasser-Regulation bei männlichen und weiblichen Tieren.

Die Bedeutung der Befunde für die weitere Analyse altersabhängiger Einflüsse auf die Salz/Wasser-Regulation in Abhängigkeit der endokrinen Situation wird diskutiert.

Abb. 1. Vergleich der Harn-, Natrium- und Kaliumausscheidung normaler und nebennierenloser männlicher Ratten im Gewicht von 50, 150 bzw. 300 g in absoluten Werten ausgedrückt wie auch auf ein gemeinsames Körpergewicht von 300 g berechnet.



Legende: Normale Tiere links, nebennierenlose Tiere rechts.

Abszisse: Körpergewicht in g.

Ordinate: rechts ccm Harn; links m/mol Na^+ bzw. K^+

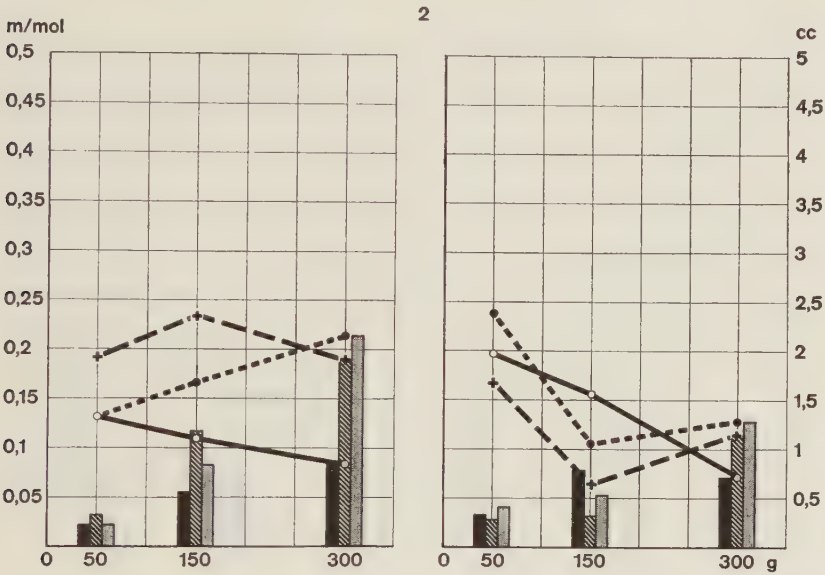
Säulen: Absolute Werte

- punktiert = Harn (in ccm)
- gestrichelt = Kalium (in m/mol)
- schwarz = Natrium (in m/mol)

Punkte und Kurven: auf 300 g Körpergewicht berechnete Werte

- punktiert = Harn (in ccm)
- Kreuze mit gestrichelter Linie = Kalium (in m/mol)
- offene Ringe mit gezogener Linie = Natrium (in m/mol)

Abb. 2. Vergleich der Harn-, Natrium- und Kaliumausscheidung normaler und nebennierenloser weiblicher Ratten im Gewicht von 50, 150 bzw. 300 g in absoluten Werten ausgedrückt wie auch auf ein gemeinsames Körpergewicht von 300 g berechnet.



Legende: Normale Tiere links, nebennierenlose Tiere rechts.

Abszisse: Körpergewicht in g

Ordinate: rechts ccm Harn; links m/mol Na⁺ bzw. K⁺

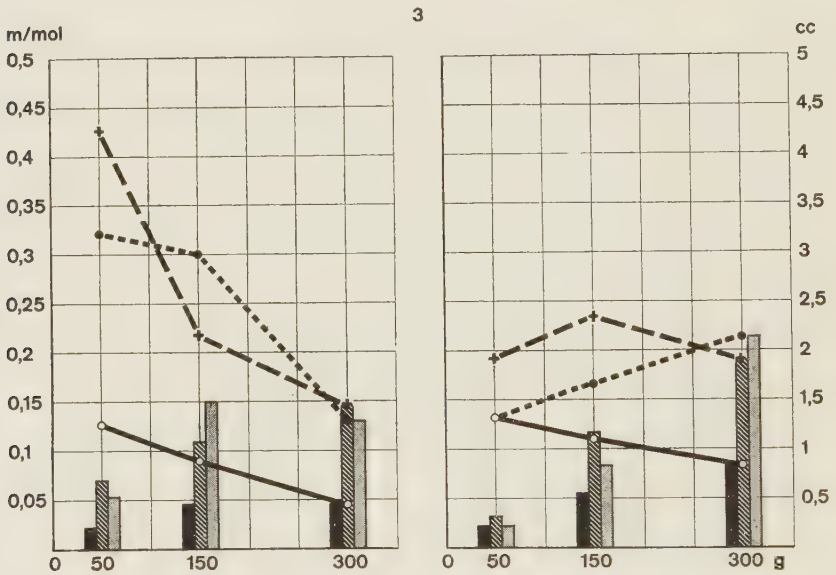
Säulen: *Absolute Werte*

- punktiert = Harn (in ccm)
- gestrichelt = Kalium (in m/mol)
- schwarz = Natrium (in m/mol)

Punkte und Kurven: *auf 300 g Körpergewicht berechnete Werte*

- punktiert = Harn (in ccm)
- Kreuze mit gestrichelter Linie = Kalium (in m/mol)
- offene Ringe mit gezogener Linie = Natrium (in m/mol)

Abb. 3. Vergleich der Harn-, Natrium- und Kaliumausscheidung normaler männlicher mit normalen weiblichen Ratten im Gewicht von 50, 150 bzw. 300 g in absoluten Werten ausgedrückt wie auch auf ein gemeinsames Körpergewicht von 300 g berechnet.



Legende: Männliche Tiere links, weibliche Tiere rechts

Abszisse: Körpergewicht in g

Ordinate: rechts ccm Harn; links m/mol Na^+ bzw. K^+

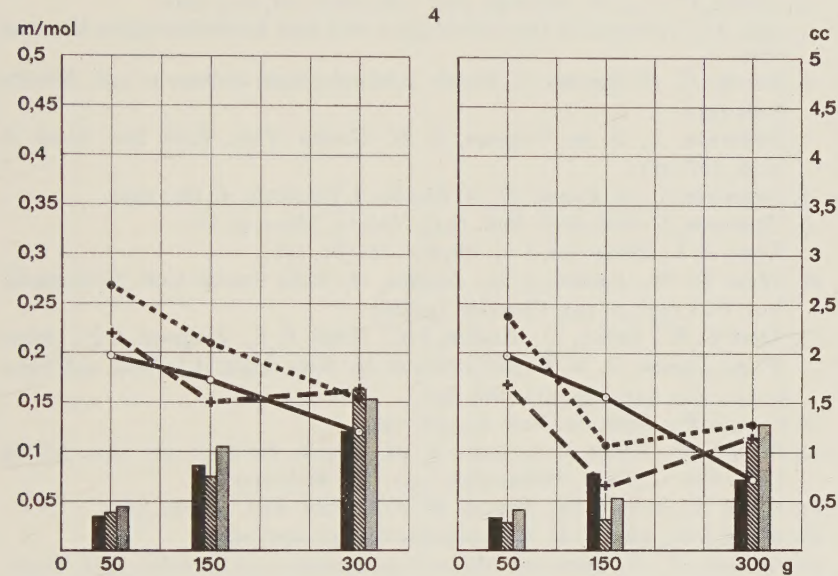
Säulen: *Absolute Werte*

gepunktet = Harn (in ccm)
 gestrichelt = Kalium (in m/mol)
 schwarz = Natrium (in m/mol)

Punkte und Kurven: *auf 300 g Körpergewicht berechnete Werte*

gepunktet = Harn (in ccm)
 Kreuze mit gestrichelter Linie = Kalium (in m/mol)
 offene Ringe mit gezogener Linie = Natrium (in m/mol)

Abb. 4. Vergleich der Harn-, Natrium- und Kaliumausscheidung nebennierenloser männlicher Ratten mit nebennierenlosen weiblichen Ratten im Gewicht von 50, 150 bzw. 300 g in absoluten Werten ausgedrückt wie auch auf ein gemeinsames Körpergewicht von 300 g berechnet.



Legende: Männliche Tiere links, weibliche Tiere rechts

Abszisse: Körpergewicht in g

Ordinate: rechts ccm Harn; links m/mol Na⁺ bzw. K⁺

Säulen: Absolute Werte

- punktiert = Harn (in ccm)
- gestrichelt = Kalium (in m/mol)
- schwarz = Natrium (in m/mol)

Punkte und Kurven: auf 300 g Körpergewicht berechnete Werte

- punktiert = Harn (in ccm)
- Kreuze mit gestrichelter Linie = Kalium (in m/mol)
- offene Ringe mit gezogener Linie = Natrium (in m/mol)

Literaturverzeichnis

1. Bretschneider, H.: Eine Wasser-Kochsalz-Stickstoff-Belastung zur Erfassung von Ausscheidungsstörungen bei Fett- und Magersüchtigen. Dissertation Leipzig 1937.
2. McCance, R. A.: Lancet 1936, 230, 823.
3. McCance, R. A., E. M. Widdowson: J. Physiol. 129, 628, 1955.
4. Adolph, E. F., J. P. Northrop: Am. J. Physiol. 168, 220, 1952.
5. Selye, H.: Textbook of Endocrinology p. 617 Acta Endocrinologica Montreal 1947.
6. Sainton, P., H. Simonnet, L. Brouha: Endocrinologie clinique p. 946, Masson Paris 1952.
7. Zuckerman, S., G. van Vangen, R. H. Gardner: Proc. Zool. Soc. Lond. A 1938, 108, 385.
8. Zuckerman, S., A. Palmer, D. A. Hanson: J. Endocrin. 6, 261, 1950.
9. Zuckerman, S.: Brit. Med. Bull. 1955, Vol. 11, No. 2, p. 111.
10. Krohn, P. L., Zuckerman, S.: J. Physiol. 88, 369, 1937.
11. Thorn, G. W., Laidlaw, J. C., Goldfien, A.: Ciba Found. Coll. Endocrinol. Vol. VIII 1955, p. 343, Churchill London.
12. Thorn G. W., Jenkins, D., Laidlaw, J. C., Goetz, F. C., Dingman, J. F., Arons, W. L., Streeten, D. H. P., McCracken, B. H.: New England J. Med. 248, 1953, p. 232, 284, 323, 369, 414, 588, 632.
13. Conn, J. W.: Arch. int. Med. 83, 416, 1949.
14. Conn, J. W., Fajans, S. S., Louis, L. H., Johnson, B.: Proc. 2nd Clin. ACTH Conf. Vol. 1, p. 221, Philadelphia 1951, The Blakiston Co.
15. Gaunt, R., Birnie, J. H., Eversole, W. J.: Physiol. Rev. 29, 281, 1949.
16. Davis, J. O., Howell, D. S.: Endocrinology 52, 245, 1953.
17. Desaulles, P. A.: Symp. on Aldosterone, Geneva 1957, London 1958, Churchill, p. 29.
18. Desaulles, P. A.: Ciba Found. Coll. Endocrinol. Vol. 12, 1958, Churchill, London (im Druck).
19. Simpson, S. A., Tait, J. F.: Recent Progr. Hormone Res. 11, 183, 1955.
20. Gaunt, R., Renzi, A. A., Chart, J. J.: J. clin. Endocrinol. 15, 621, 1955.
21. Mach, R. S., Fabre, J., Duckert, A., Borth, R., Ducommun, P.: Schw. med. Wschr. 84, 407, 1954.
22. Luetscher, J. A. jr., Johnson, B. B.: J. clin. Invest. 23, 1441, 1954.
23. Seldin, D. W., Welt, L. G., Cort, J.: Yale J. of Biology and Med. (New Haven) 29, 1956, p. 229-247.
24. Meier, R., Brüni, C., Tripod, J.: Arch. int. pharmacodyn. 104, 137, 1955.
25. Tripod, J., Brüni, C., Meier, R.: Arch. int. pharmacodyn. 101, 1, 1955.
26. Verney, E. B.: Proc. Roy. Soc. Lond. Ser. B. 1947, 135.
27. Verney, E. B.: Lancet 1957, 273, 1237.
28. Herken, H., Senft, G., Wilutzky, H.: Arch. exp. Path. Pharm. 229, 123, 1956.
29. Herken, H., Senft, G., Wilutzky, H.: Klin. Wschr. 24, 781, 1956.
30. Freeman, H., Parsons, O. A., Feffer, M. H., Philips, L., Daneman, E. A., Elenadjian, F., Bloch, E., Dorfman, R. J., Pincus, G.: J. clin. Endocrin. Metab. 16, 779-789, 1956.

